

= US 3,689,652

(F2)

(51)

Int. Cl.:

C 07 d, 51/04

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



(52)

Deutsche Kl.:

12 p, 10/01

(10)

(11)

(21)

(22)

(43)

# Offenlegungsschrift 2150436

Aktenzeichen: P 21 50 436.9

Anmeldetag: 9. Oktober 1971

Offenlegungstag: 13. April 1972

pg 4

CONH<sub>2</sub>

Ausstellungspriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum:

9. 10. 70

9. 10. 70

8. 6. 71

8. 6. 71

(33)

Land:

V. St. v. Amerika

(31)

Aktenzeichen:

79670

79671

151154

151155

(54)

Bezeichnung:

Neue organische Verbindungen, ihre Herstellung und ihre Verwendung

(61)

Zusatz zu:

—

(62)

Ausscheidung aus:

—

(71)

Anmelder:

American Cyanamid Co., Wayne, N. J. (V. St. A.)

Vertreter gem. § 16 PatG:

Maas, I. M., Dr.; Pfeiffer, W. G., Dr.; Voithenleitner, F., Dr.;  
Patentanwälte, 8000 München

(72)

Als Erfinder benannt:

Curran, William Vincent, Pearl River;  
Ross, Adma Schneller, Suffern; N. Y.;  
Tomcufcik, Andrew Stephen, Old Tappan, N. J. (V. St. A.)

DT 2150436

PATENTANWÄLTE  
DR. I. MAAS  
DR. W. PFEIFFER  
DR. F. VOITHENLEITNER  
8 MÜNCHEN 23  
UNGERERSTR. 25 - TEL. 39 02 36

2150436

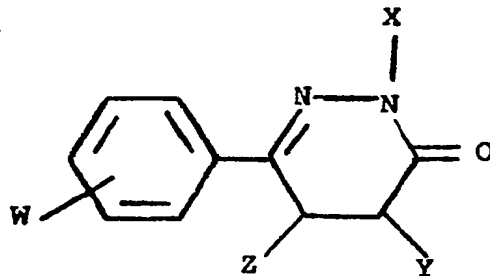
23 797

American Cyanamid Company, Wayne, New Jersey, V.St.A.

Neue organische Verbindungen,  
ihre Herstellung und ihre Verwendung

Die Erfindung bezieht sich auf neue organische Verbindungen und Mittel mit blutdrucksenkender Wirkung. Sie bezieht sich ferner auf neue Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie auf ihre Verwendung zum Erniedrigen des Blutdrucks von Säugern.

Die neuen Verbindungen gemäß der Erfindung sind Pyridazinone der Formel



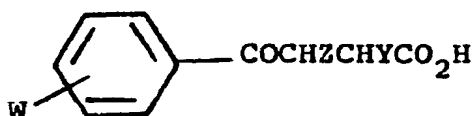
worin W eine Cyan-, Carboxamid-, p-R<sub>2</sub>NH-, m-Nitro-, m-Amino- oder m-nieder Alkanoylaminogrupp; R<sub>2</sub> Wasserstoff oder eine niedrige Alkanoylgruppe und X, Y und Z, die untereinander gleich oder voneinander verschieden

209816/1786

2150436

sein können, Wasserstoff oder Methylgruppen bedeuten, mit der Maßgabe, daß X Wasserstoff bedeutet, wenn W eine Cyan- oder Carboxamidogruppe ist, daß Y Wasserstoff und Z eine Methylgruppe bedeutet, wenn W eine p-R<sub>2</sub>NH-Gruppe ist, und daß X und Y Wasserstoff und Z eine Methylgruppe bedeuten, wenn W eine m-Nitro-, m-Amino- oder m-niedere Alkanoylaminogruppe ist.

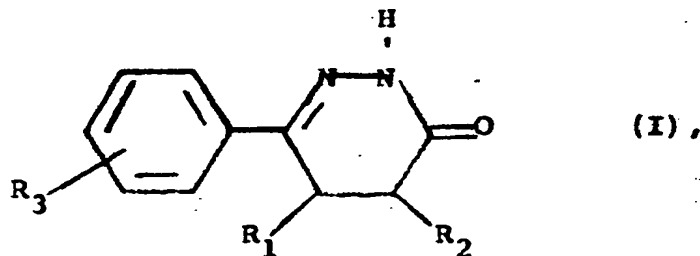
Die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung dieser neuen Verbindungen sind dadurch gekennzeichnet, daß man ein Hydrazin der Formel NH<sub>2</sub>-NHX oder ein Hydrat davon mit einer Verbindung der Formel



umsetzt, wobei W, X, Y und Z die oben angegebenen Bedeutungen haben.

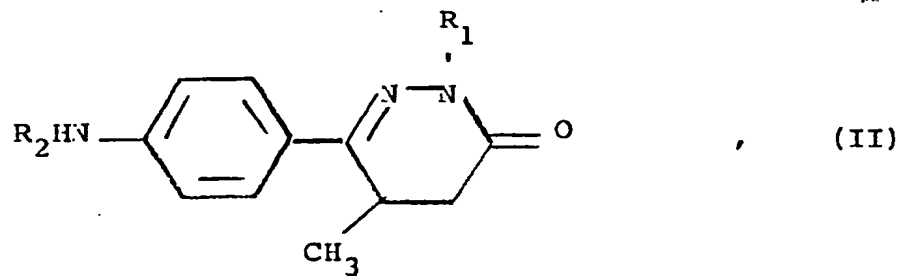
Zur Vereinfachung werden die neuen Verbindungen anhand der Beispiele der Formeln I, II, III und IV näher erläutert.

Die neuen Mittel nach der Erfindung sind Arzneimittel mit blutdrucksenkender Wirkung für Säuger und sind dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff eine Pyridazinonverbindung der Formel

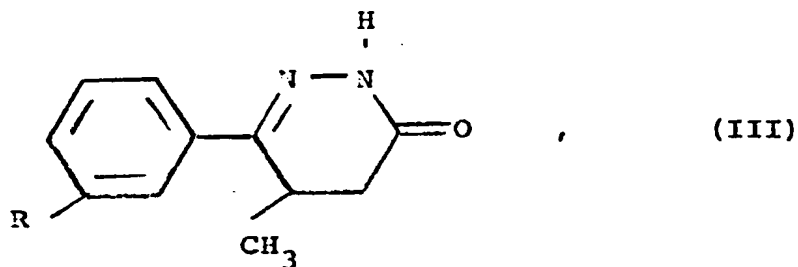


worin R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine Methylgruppe; R<sub>2</sub> Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R<sub>3</sub> eine Cyan- oder Carboxamidogruppe bedeutet; oder der Formel

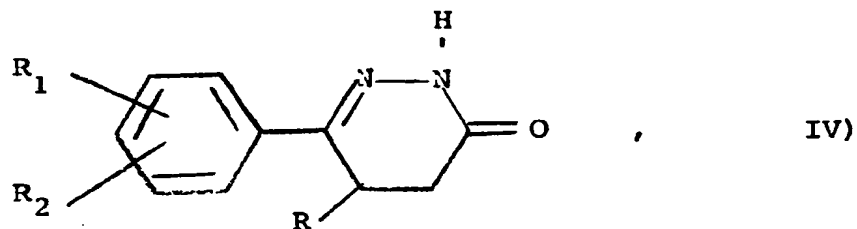
209816/1786



worin  $R_1$  Wasserstoff oder eine Methylgruppe und  $R_2$  Wasserstoff oder eine niedere Alkanoylgruppe bedeuten; oder der Formel



worin R eine Nitro-, Amino- oder niedere Alkanoylamino- gruppe bedeutet, oder der Formel



worin R Wasserstoff oder eine Methylgruppe,  $R_1$  Fluor, Chlor, Brom, Jod oder eine Methylgruppe und  $R_2$  Wasserstoff oder Chlor bedeuten mit der Maßgabe, daß  $R_1$  Chlor bedeutet, wenn  $R_2$  Chlor ist; und pharmazeutische Hilfsstoffe oder Träger für den Wirkstoff enthalten.

Diese Mittel werden durch Vermischen einer wirksamen Menge der jeweils gewählten Pyridazinonverbindung mit

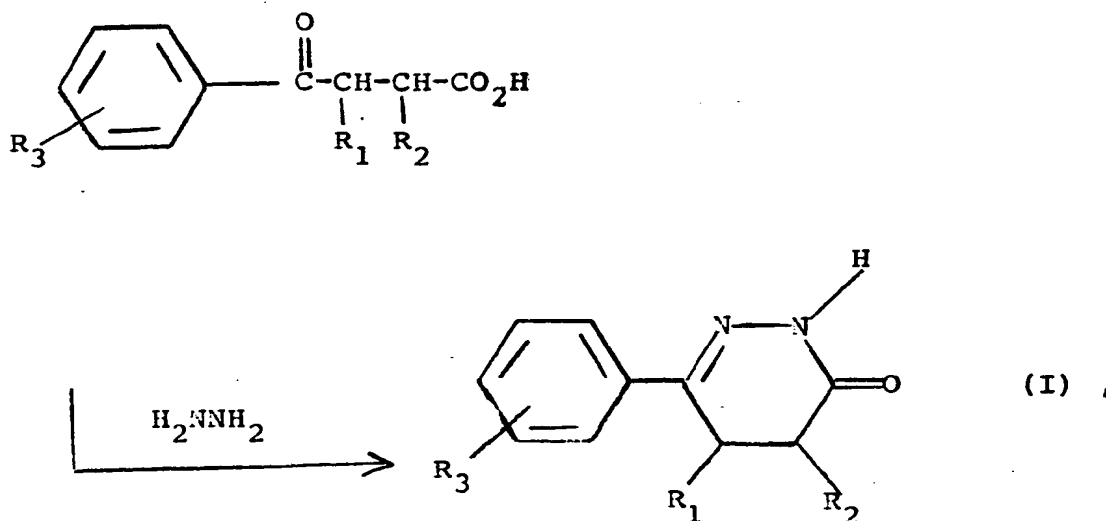
2150436

dem pharmazeutischen Träger oder Hilfsstoff in herkömmlicher Weise wie weiter unten noch ausführlicher beschrieben hergestellt. Bei oraler oder parenteraler Verabreichung an Säuger bewirken sie eine Senkung des Blutdrucks.

### Pyridazinone der Formel I

Die neuen in 6-Stellung einen substituierten Phenylrest enthaltenden 4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinone der Formel I werden im allgemeinen als weiße oder blaßgelbe bis orange-farbene kristalline Stoffe mit charakteristischen Schmelzpunkten und Absorptionsspektren erhalten und können durch Umkristallisieren aus üblichen organischen Lösungsmitteln wie Methanol, Äthanol und Dimethylformamid gereinigt werden. Sie sind in vielen organischen Lösungsmitteln wie Äthylacetat, Chloroform und Dimethylsulfoxid gut löslich, in Wasser jedoch verhältnismäßig unlöslich.

Die neuen Verbindungen lassen sich leicht durch Umsetzung einer entsprechend substituierten 3-Benzoylpropionsäure mit Hydrazin nach folgender Reaktionsgleichung



209816/1786

worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die in Verbindung mit Formel I angegebenen Bedeutungen haben, herstellen. Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel, zum Beispiel einem niederen Alkanol, Dioxan oder Tetrahydrofuran bei Dampfbadtemperatur während einiger Stunden durchgeführt. Das Hydrazin wird vorzugsweise in Form des Hydrats eingesetzt. Die Endprodukte werden aus den Reaktionsgemischen durch allgemein bekannte Arbeitsweisen isoliert und gereinigt.

Beispiele für Verbindungen gemäß der Erfindung, die auf diese Weise hergestellt werden können, sind unter anderem 6-(o-Cyanphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(m-Carboxamidophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(o-Carboxamidophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(p-Cyanphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(m-Cyanphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(p-Carboxamidophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(p-Cyanphenyl)-4-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(p-Cyanphenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(p-Carboxamidophenyl)-4-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon und 6-(p-Carboxamidophenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Die Cyanverbindungen können auch durch Diazotieren entsprechend substituierter 6-(o-, m- oder p-Aminophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone (Britische Patentschriften 1 164 139 und 1 168 291) und anschließendes Ersetzen der Diazoniumgruppe durch eine Cyangruppe hergestellt werden. Vorzugsweise bewirkt man die Diazotierung durch Zugabe eines Alkali- oder Erdalkalinitrits, zum Beispiel von Natriumnitrit zu einer Lösung des Amins in verdünnter Mineralsäure, zum Beispiel Salzsäure bei einer Temperatur von 0 bis 5 Grad C. Dabei wird die Mineralsäure im Überschuß über die zur Ausbildung des Aminsalzes und zur Zersetzung des Natriumnitrits erforderliche Menge verwendet. Die erhaltene Lösung des Diazoniumsalzes wird mit

einer Base, zum Beispiel Natriumbicarbonat neutralisiert und zu einer kalten (10 bis 15 °C) wässrigen Lösung von Cuprocyanid und Kaliumcyanid gegeben. Nach der Zugabe wird die erhaltene Lösung 10 bis 20 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, wobei die gewünschte Cyanverbindung aus der Lösung ausfällt.

Ferner können die Carboxamidoverbindungen durch Hydrolyse der entsprechenden 6-(o-, m- oder p-Cyanphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone, deren Herstellung oben beschrieben wurde, erhalten werden. Die Hydrolyse läßt sich leicht in einer ein Alkalihydroxid und Wasserstoffperoxid enthaltenden äthanolischen Lösung bei Zimmertemperatur während 5 bis 10 Stunden erzielen. Man kann sowohl Kaliumhydroxid als auch Natriumhydroxid in einer Konzentration von etwa 5n in Wasser und Wasserstoffperoxid vorzugsweise als 30-prozentige wässrige Lösung verwenden. Zweckmäßigerweise werden etwa 1 ml 5n Base und 2 ml 30-prozentiges Wasserstoffperoxid pro Gramm der als Ausgangsmaterial verwendeten Cyanverbindung eingesetzt. Die gewünschte Carboxamidoverbindung wird durch Filtrieren aus dem Reaktionsgemisch gewonnen.

Die neuen Verbindungen gemäß der Erfindung eignen sich als hypotensive Mittel. Ihre hypotensive Wirkung ist durch folgenden Versuch festgestellt worden: Männliche Albino-Ratten (Sherman Stamm) mit einem Durchschnittsgewicht von etwa 250 g wurden bei vollem Bewußtsein mit Hilfe von Canvas-Westen und Bändern für die Glieder in Rückenlage auf Rattenbrettern befestigt. Die Schenkelgebiete wurden anästhetisiert (durch subkutane Infiltration von Lidocain), und die linke oder rechte Darmbeinarterie wurde freigelegt und proximal mit Hilfe einer Arterienklammer und distal mit einem Faden abgebunden. Nahe bei dem Band wurden Einschnitte gemacht, und kurze

Nylonkatheter wurden eingeführt und befestigt. Das andere Ende der Katheter wurde mit vorsprunglosen Nadeln mit einer Stärke von 0,6 mm (24 gauge) mit einem dickwandigen Polyäthylenschlauch verbunden. Die Prüfverbindungen wurden den Tieren oral mit einer Schlundsonde (Magen-schlauch) verabreicht. Gewöhnlich lagen die Prüfverbindungen in Form einer Suspension oder Lösung in 2-prozentiger wässriger Stärkelösung in solcher Konzentration vor, daß mit einem Milliliter pro 100 Gramm Körpergewicht dem Tier die gewünschte Dosis verabreicht wurde. 4 Stunden nach Verabreichung der Verbindungen wurde der mittlere Arterienblutdruck gemessen. Die dabei erhaltenen Werte wurden dann mit dem mittleren Kontrollwert von  $121 \pm 7$  mm Hg verglichen, der nach monatelanger Prüfung bei einer Reihe von Kontrollversuchen ermittelt worden war. Die Blutdruckmessungen wurden mit vier Statham P23 Db-Druckmeßgeräten (Statham Instruments, Inc., Los Angeles, California) durchgeführt, die mit einem Sanborn Polyviso-Registriergerät verbunden waren. Das Sanborn Polyviso-Registriergerät umfaßt vier Druckvorverstärker mit Durchschnittswerte liefernden Schaltungen, so daß der mittlere Arterienblutdruck bestimmt wird. In der folgenden Tabelle I sind die Wirkungen einiger beispielhafter Verbindungen gemäß der Erfindung auf den mittleren Blutdruck (MBP) vier Stunden nach Verabreichung an eine Reihe von Ratten in der oben beschriebenen Versuchsanordnung zusammengestellt.



Tabelle I

<u>Verbindung</u>	<u>orale Dosis, mg/kg Körpergewicht</u>	<u>Anzahl der Ratten</u>	<u>MBP mm.Hg</u>
Kontrollen		50	121 ± 7
6-(p-Cyanphenyl)-4,5-dihydro- -3(2H)-pyridazinon	100	4	82,5 ± 12,5
6-(m-Cyanphenyl)-4,5-dihydro- -3(2H)-pyridazinon	100	3	92 ± 7
6-(p-Carboxamidophenyl)-4,5-dihydro- -3(2H)-pyridazinon	100	5	96 ± 9
6-(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthyl)- -4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon	100	3	99 ± 6
6-(p-Cyanphenyl)-4-methyl-4,5- dihydro-3(2H)-pyridazinon	100	2	94 ± 2
6-(p-Morpholinophenyl)-4,5-dihydro- -3(2H)-pyridazinon	100	3	93 ± 14

8

2150436

- 8 -

209816/1786

Für die therapeutische Verabreichung werden die Wirkstoffe mit Trägerstoffen vermischt und in Form von Tabletten, Pastillen, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Sirup, Waffeln und dergleichen angewandt. Derartige Präparate sollen wenigstens 0,1 % Wirkstoff enthalten. Der prozentuale Anteil des Wirkstoffs der Präparate kann selbstverständlich in weiten Grenzen schwanken und beispielsweise zwischen etwa 5 und 75 % des Gewichts der jeweiligen Einheit liegen. Die Wirkstoffmenge wird so gewählt, daß eine für den jeweiligen Zweck geeignete Dosis erhalten wird. Bevorzugte Präparate gemäß der Erfindung werden so zubereitet, daß eine Dosierungseinheit zwischen etwa 10 und 200 mg Wirkstoff enthält.

Die Tabletten, Pastillen, Pillen, Kapseln und dergleichen können folgende Zusätze enthalten: Bindemittel wie Traganth, Akaziengummi, Maisstärke oder Gelatine; Zerfallmittel wie Maisstärke, Kartoffelstärke, Alginsäure; Gleitmittel wie Magnesiumstearat; süsmachende Mittel wie Saccharose oder Saccharin und aromagebende Stoffe wie Pfefferminz, Wintergrünöl oder Kirscharoma. Ein Sirup oder Elixier kann den Wirkstoff Saccharose als süsmachendes Mittel, Methyl- und Propylparaben als Konservierungsstoffe, einen Farbstoff und ein aromagebendes Mittel, zum Beispiel Kirsch- oder Orangenaroma, enthalten.

#### Pyridazinone der Formel II

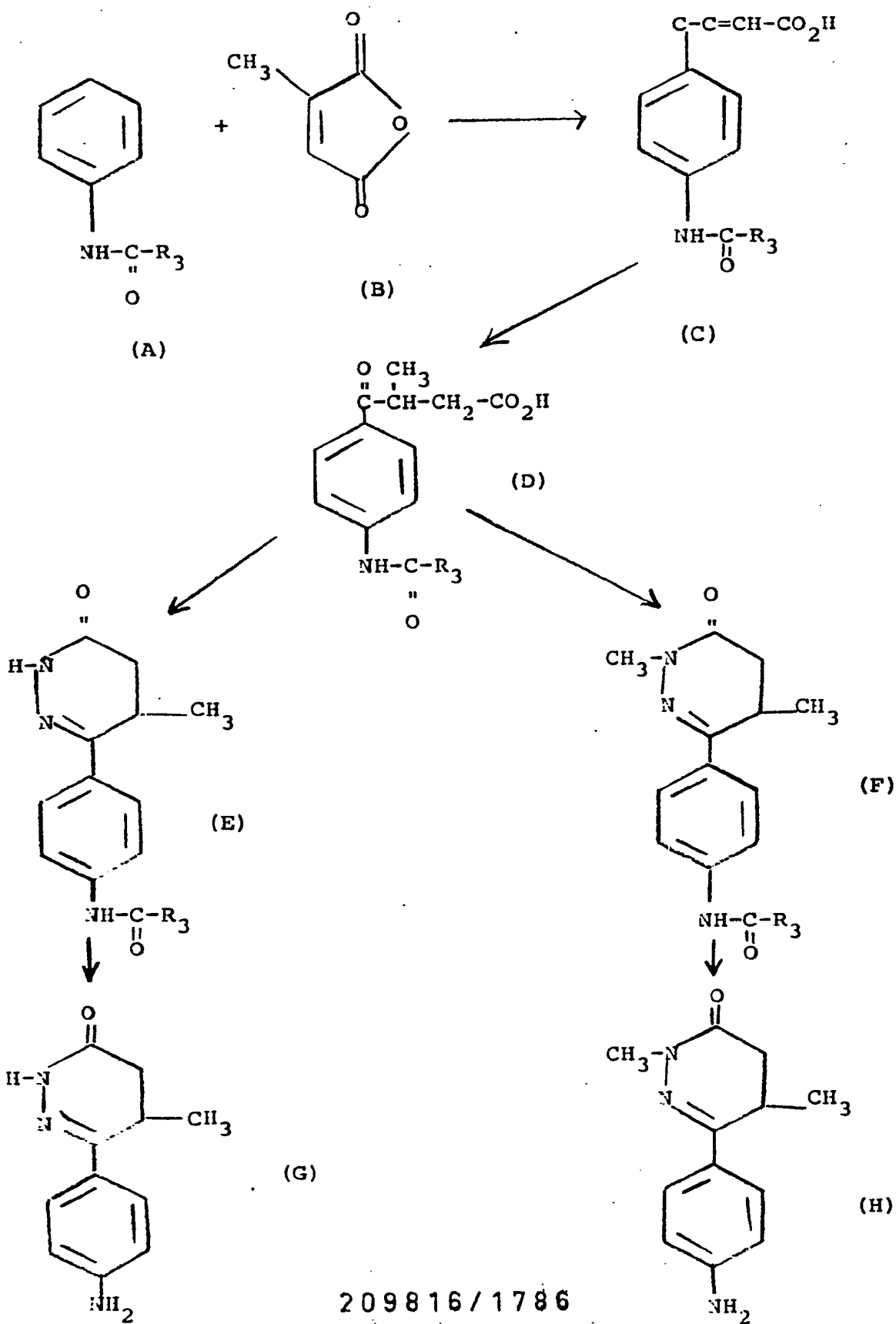
Die neuen in 6-Stellung einen substituierten Phenylrest enthaltenden 5-Methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone der Formel (II) werden im allgemeinen als weiß kristalline Stoff erhalten, die charakteristische Schmelzpunkte und Absorptionsspektren haben und durch Umkristallisieren

209816/1786

aus üblichen Lösungsmitteln wie Wasser, Äthanol, Aceton oder Gemischen daraus, gereinigt werden können. Sie sind in vielen organischen Lösungsmitteln, zum Beispiel Äthylacetat, Chloroform und Dimethylformamid löslich, aber in nicht-polaren Lösungsmitteln wie Hexan und Diäthyläther verhältnismäßig unlöslich.

Die neuen Verbindungen gemäß der Erfindung lassen sich leicht aus entsprechenden niederen Alkanoylaminobenzenen (A), wie im folgenden Reaktionsschema dargestellt, herstellen.

CH<sub>3</sub> 2150436



209816/1786

In den vorstehenden Formeln bedeutet  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- oder Isopropylgruppe. Wie aus dem vorstehenden Reaktionsschema ersichtlich, wird ein Anilid (A), zum Beispiel Formanilid, Acetanilid, Propionanilid, n-Butyranilid oder Isobutyranilid mit Citraconsäureanhydrid (B) zu der entsprechenden 3-(p-Acylaminobenzoyl)-crotonsäure (C) umgesetzt. Die Umsetzung wird in Gegenwart von Aluminiumchlorid in einem Lösungsmittel, zum Beispiel Schwefelkohlenstoff, bei der Rückflußtemperatur der Mischung während einiger Stunden und dann bei Zimmertemperatur während einiger Tage durchgeführt. Die Reduktion der 3-(p-Acylaminobenzoyl)-crotonsäure (C) mit Zinkstaub in Eisessig liefert die entsprechende 3-(p-Acylaminobenzoyl)-buttersäure (D). Diese Reduktion wird vorzugsweise bei Dampfbadtemperatur während 30 Minuten bis zu einigen Stunden durchgeführt. Die Kondensation einer 3-(p-Acylaminobenzoyl)-buttersäure (D) mit Hydrazin liefert das entsprechende 6-(p-Acylaminophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon (E), während diejenige einer 3-(p-Acylaminobenzoyl)-buttersäure (D) mit Methylhydrazin das entsprechende 6-(p-Acylaminophenyl)-2,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon (F) ergibt. Diese Kondensation mit Hydrazin oder Methylhydrazin wird am besten in Äthanol als Lösungsmittel bei der Rückflußtemperatur der Mischung während einiger Stunden durchgeführt. Die Hydrolyse eines 6-(p-Acylaminophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinons (E) oder 6-(p-Acylaminophenyl)-2,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinons (F) liefert 6-(p-Aminophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon (G) bzw. 6-(p-Aminophenyl)-2,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon (H). Sie kann in einfacher Weise mit wässrigem Natriumhydroxid in Methanol als Lösungsmittel bei der Rückflußtemperatur der Mischung während einiger Stunden durchgeführt werden.

Beispielhafte Verbindungen gemäß der Erfindung, die auf diese Weise hergestellt werden, sind unter anderem 6-(p-Formamidophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(p-Isobutyramidophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(p-Aminophenyl)-2,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(p-Propionamidophenyl)-2,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon und 6-(p-n-Butyramidophenyl)-2,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Diese neuen Verbindungen haben eine lang anhaltende hypotensive Wirkung, wie ihre Prüfung in der oben beschriebenen Versuchsanordnung gezeigt hat. Der mittlere arterielle Blutdruck wurde 4 und 24 Stunden nach Verabreichung der Verbindungen bestimmt. Die erhaltenen Werte wurden dann mit dem mittleren Blutdruck der Kontrollen von 122 mm Hg verglichen.

In der folgenden Tabelle II sind die Aktivitäten beispielhafter Verbindungen gemäß der Erfindung zusammengestellt und mit denen von zwei bekannten Verbindungen verglichen. Die in der Tabelle II angegebenen Werte lassen deutlich erkennen, daß die Verbindungen gemäß der Erfindung (Nr. 1, 2 und 3) eine hypotensive Aktivität haben, die beträchtlich länger anhält als die der bereits bekannten Verbindungen (Nr. 4 und 5).

T a b e l l e II

<u>Verbindung<sup>1</sup></u>	<u>Anzahl der Ratten</u>	<u>Mittlerer arterieller Blutdruck (mm Hg)</u>	
		<u>4 Stdn.</u>	<u>24 Stdn.</u>
1. 6-(p-Acetamidophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon	3	73	89
2. 6-(p-Aminophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon	3	68	92
3. 6-(p-Acetamidophenyl)-2,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon	2	86	94
4. 6-(p-Acetamidophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon <sup>2</sup>	3	77	119
5. 6-(p-Aminophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon <sup>2</sup>	3	79	110
6. Kontrollen	25	123	122

74

2150436

<sup>1</sup> All Verbindungen in Dosen von 100 mg/kg Körpergewicht

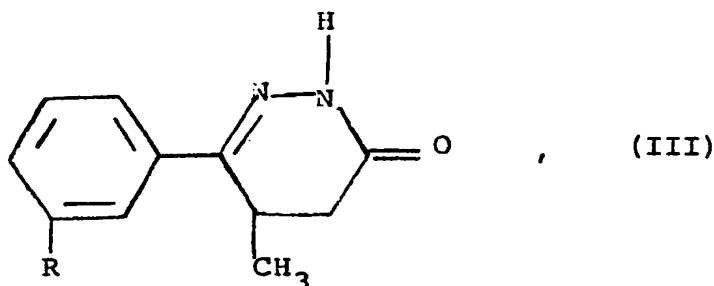
<sup>2</sup> In der U.S.-Patentschrift 3 475 431 beschrieben.

Diese Verbindungen können genauso therapeutisch verabreicht werden, wie es oben für die Verbindungen der Formel I beschrieben wurde. In diesem Fall enthalten jedoch die bevorzugten Dosierungseinheiten zwischen etwa 20 und 250 mg Wirkstoff.

Es sei darauf hingewiesen, daß diese Verbindungen ein unsymmetrisches Kohlenstoffatom in der 5-Stellung haben und deshalb in verschiedenen stereoisomeren Formen vorliegen können. Die Erfindung umfaßt alle derartigen stereoisomeren Formen.

#### Pyridazinone der Formel III

Die neuen in 6-Stellung einen substituierten Phenylrest tragenden 5-Methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone der Formel III können folgendermaßen dargestellt werden:

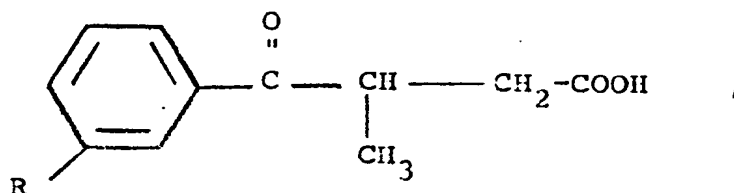


In dieser Formel bedeutet R eine Nitro-, Amino- oder niedere Alkanoylaminogruppe. Für die erfindungsgemäßen Zwecke in Betracht kommende niedere Alkanoylaminogruppen sind solche mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, zum Beispiel Formylamino, Acetylamino, Propionylamino, n-Butyrylamino und Isobutyrylamino..

Diese Verbindungen lassen sich glatt durch Umsetzung von Hydrazin,  $\text{NH}_2\text{NH}_2$  mit einer Verbindung der Formel



2150436



worin R eine Nitro-, Amino- oder niedere Alkanoylamino-  
gruppe bedeutet, herstellen. Die Kondensation kann in  
Äthanol als Lösungsmittel bei Rückflußtemperatur während  
einiger Stunden durchgeführt werden.

Zu beispielhaften Verbindungen, die auf diese Weise her-  
gestellt werden können, gehören unter anderen: 6-(m-Amino-  
phenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(m-Acet-  
amidophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(m-  
Formamidophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,  
6-(m-Nitrophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,  
6-(m-Propionamidophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-  
pyridazinon, 6-m-(n-Butyramido)phenyl/-5-methyl-4,5-  
dihydro-3(2H)-pyridazinon und 6-m-(Isobutyramido)phenyl/-  
5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Diese Verbindungen können oral oder parenteral verabreicht  
werden. Die Größe einer einzelnen Dosis oder einer täg-  
lichen Dosis, die verabreicht werden soll, kann schwanken,  
soll jedoch in der Regel so bemessen sein, daß eine Ver-  
hältnisdosis von etwa 1 bis 15 mg/kg Körpergewicht / Tag  
verabreicht wird. Es werden daher solche Dosierungsein-  
heiten angewandt, daß insgesamt etwa 50 mg bis 1 g einem  
Lebewesen mit etwa 70 kg Körpergewicht innerhalb von  
24 Stunden verabreicht werden. Dieser Dosierungsbereich  
erlaubt eine entsprechende Anpassung zur Erzielung einer  
optimalen therapeutischen Wirkung; beispielsweise können

209816/1786

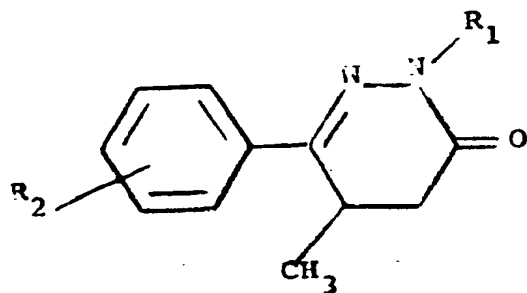
mehrere Dosen von 25 bis 250 mg täglich verabreicht werden, oder die Dosis kann entsprechend den Erfordernissen der therapeutischen Situation proportional vermindert werden.

Für die orale Verabreichung können diese Verbindungen zusammen mit einem inerten Verdünnungsmittel oder mit assimilierbaren essbaren Trägern angewandt werden. Sie können aber auch in Hart- oder Weichgelatine kapseln eingeschlossen oder zu Tabletten verpreßt sein oder direkt in die Nahrungsmittelbestandteile der Diät eingebracht werden. Für die orale therapeutische Verabreichung können sie mit Trägerstoffen vereinigt und in Form von Tabletten, Pastillen, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Sirup, Waffeln und dergleichen verwendet werden. Im übrigen gelten auch hier die bereits oben in Verbindung mit derartigen Zubereitungen gemachten Ausführungen. Als Trägerstoff kommt auch Dicalciumphosphat in Betracht. Anstelle von Saccharose kann auch Lactose als süßmachendes Mittel verwendet werden. Kapseln können außer den bereits beschriebenen Zusätzen auch einen flüssigen Träger, zum Beispiel ein Fettöl, enthalten. Verschiedene weitere Stoffe können zugegen sein, beispielsweise Schellack und/oder Zucker in Form von Überzügen von Tabletten, Pillen oder Kapseln. Selbstverständlich sollen alle bei der Herstellung von Dosierungseinheitsformen verwendeten Zusätze pharmazeutisch rein und in den angewandten Mengen praktisch nicht toxisch sein.

Zubereitungen mit der gewünschten Klarheit, Stabilität und Anpaßbarkeit an die parenterale Verabreichung werden folgendermaßen erhalten: 0,10 bis 10,0 Gewichtsprozent eines in 6-Stellung eines substituiert n Phenylrest tragenden 5-Methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinons werden in einem Träger gelöst, der aus einer Mischung

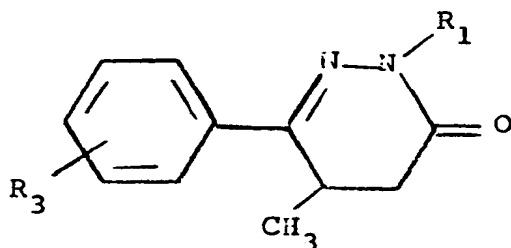
von nicht-flüchtigen normalerweise flüssigen Polyäthylenglycolen besteht, die sowohl in Wasser als auch in organischen Flüssigkeiten löslich sind und Molekulargewichte von etwa 200 bis 1500 haben. Solche Mischungen von Polyäthylenglycolen sind im Handel erhältlich und werden gewöhnlich durch Kondensation von Glycol mit Äthylenoxid hergestellt. Die Menge des in 6-Stellung einen substituierten Phenylrest tragenden 5-Methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinons, die in dem beschriebenen Träger gelöst wird, kann zwar von 0,10 bis 10,0 Gewichtsprozent schwanken, es ist jedoch bevorzugt, daß die angewandte Menge etwa 3,0 bis 9,0 Gewichtsprozent beträgt. Wenn auch verschiedene Gemische der beschriebenen nicht-flüchtigen Polyäthylenglycole verwendet werden können, so wird doch eine Mischung aus nichtflüchtigen Polyäthylenglycolen mit einem Durchschnittsmolekulargewicht von etwa 400 bevorzugt. Eine derartige Mischung wird gewöhnlich als Polyäthylenglycol 400 bezeichnet. Eine bevorzugte Ausführungsform ist eine klare Lösung von etwa 3,0 bis 9,0 Gewichtsprozent des in 6-Stellung einen substituierten Phenylrest tragenden 5-Methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinons in einer wässrigen Lösung von Polyäthylenglycol 400. Außer dem Wirkstoff können die parenteralen Lösungen noch verschiedene Konservierungsmittel enthalten, durch die Bakterien- und Pilz-Verunreinigungen sowie chemischer Abbau verhindert werden.

Pyridazinone der Formel



2150436

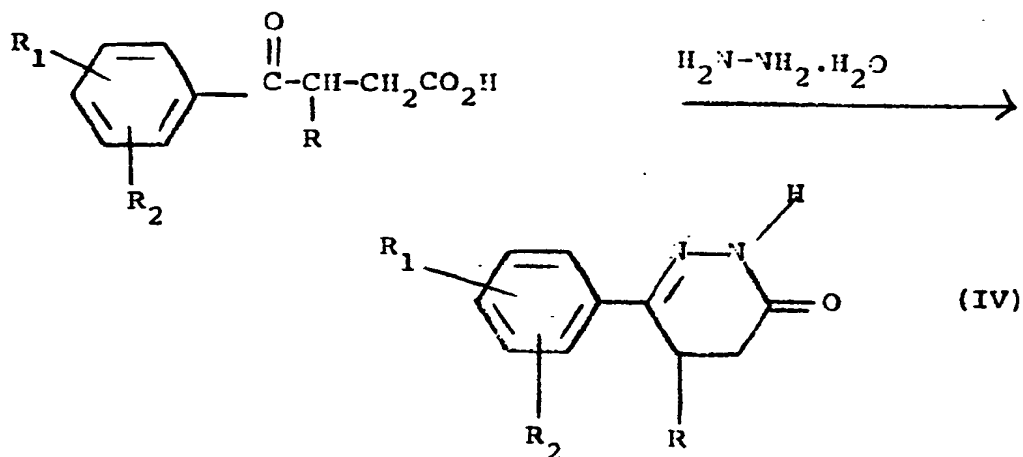
worin  $R_1$  Wasserstoff oder eine Methylgruppe und  $R_2$  eine 3-Amino- oder 4-Aminogruppe mit der Maßgabe bedeuten, daß  $R_1$  Wasserstoff bedeutet, wenn  $R_2$  eine 3-Aminogruppe ist, können durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindungen der im folgenden angegebenen Formel mit Wasserstoff oder Cyclohexen in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators wie Platin oder Palladium hergestellt werden:



In dieser Formel hat  $R_1$  die oben angegebene Bedeutung, und  $R_3$  bedeutet eine 3-Nitro- oder 4-Nitrogruppe mit der Maßgabe, daß  $R_1$  Wasserstoff bedeutet, wenn  $R_3$  eine 3-Nitrogruppe ist.

#### Pyridazinone der Formel IV

Die in 6-Stellung einen substituierten Phenylrest tragenden 4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinone der Formel IV sind die wirksamen Bestandteile einiger der neuen Zubereitungen gemäß der Erfindung. Sie lassen sich leicht durch Umsetzung einer entsprechend substituierten Benzoylpropionsäure mit Hydrazinhydrat nach folgender Reaktionsgleichung herstellen:



209816/1786

2150436

Hierin bedeuten R Wasserstoff oder eine Methylgruppe,  $R_1$  Fluor, Chlor, Brom, Jod oder eine Methylgruppe,  $R_2$  Wasserstoff oder Chlor mit der Maßgabe, daß  $R_1$  Chlor bedeutet, wenn  $R_2$  Chlor ist.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel, zum Beispiel einem niederen Alkanol, Dioxan oder Tetrahydrofuran, bei Dampfbadtemperaturen während einer Zeit von einigen Stunden durchgeführt. Die substituierten Benzoylpropionsäuren sind durch die Friedel-Crafts-Kondensation eines entsprechend substituierten Benzols mit Bernsteinsäureanhydrid oder mit Methylbernsteinsäureanhydrid in Gegenwart von Aluminiumchlorid leicht zugänglich. Diese Umsetzung wird vorzugsweise bei einer Temperatur von 0 bis 60 Grad C unter Verwendung eines Überschusses an Aluminiumchlorid über die stöchiometrischen Erfordernisse durchgeführt. Ein Lösungsmittel, zum Beispiel Schwefelkohlenstoff, kann verwendet werden. Man kann aber auch das substituierte Benzol, wenn es flüssig ist, im Überschuß als Lösungsmittel verwenden. Die bei Verwendung von Methylbernsteinsäureanhydrid als Ausgangsmaterial erhaltenen Isomeren lassen sich leicht durch fraktionierte Kristallisation aus üblichen organischen Lösungsmitteln trennen.

Beispiele für Verbindungen der Formel IV, die wie vorstehend beschrieben hergestellt werden können, sind unter anderen: 6-(m-Fluorphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(o-Fluorphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(m-Chlorphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(o-Chlorphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(o-Bromphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(m-Bromphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(m-Jodphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(o-Jodphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(m-Tolyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 6-(o-Tolyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,

209816/1786

2150436

6-(2,3-Dichlorphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,  
6-(2,6-dichlorphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,  
6-(3,5-Dichlorphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,  
6-(2,5-Dichlorphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyri-  
dazinon, 6-(2,4-Dichlorphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-  
3(2H)-pyridazinon und 6-(3,4-Dichlorphenyl)-5-methyl-  
4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Diese in 6-Stellung einen substituierten Phenylrest tra-  
genden 4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinone können durch Umkri-  
stallisieren aus üblichen organischen Lösungsmitteln wie  
niederen Alkanolen, Aceton und Dimethylformamid gereinigt  
werden. Sie sind im allgemeinen in Wasser unlöslich, aber  
in organischen Lösungsmitteln wie niederen Alkanolen,  
Ethern, Ketonen, Benzol und Toluol verhältnismäßig löslich.

Die in 6-Stellung einen substituierten Phenylrest tragen-  
den 4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinone der Formel IV können  
oral oder parenteral in der gleichen Weise und in den glei-  
chen Zubereitungen, wie sie oben für die Verbindungen der  
Formel III beschrieben wurden, verabreicht werden, mit der  
Ausnahme, daß die angewandten Dosierungseinheiten die Ver-  
abreichung von etwa 70 mg bis 1,0 g Wirkstoff an ein Le-  
bewesen mit einem Körpergewicht von etwa 70 kg in einem  
Zeitraum von 24 Stunden anstelle des für die Verbindungen  
der Formel III angegebenen Bereichs von 50 mg bis 1,0 g  
ermöglichen.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter  
erläutert. Wenn nichts anderes angegeben ist, beziehen  
sich Teile und Prozentsätze auf das Gewicht.

209816/1786

2150436

### B e i s p i e l 1

#### Herstellung von 6-(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Eine Lösung von 15 g 3-(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthoyl)-propionsäure in 20 ml heißem Äthanol wird mit 2,4 ml Hydrazin versetzt. Die Lösung wird auf einem Dampfbad 2 Stunden zum Sieden unter Rückfluß erhitzt und dann abgekühlt. Die weißen Kristalle werden abfiltriert und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert; F.= 150 bis 151 Grad C.

### B e i s p i e l 2

#### Herstellung von 6-(p-Cyanphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Eine Lösung von 3,8 g 6-(p-Aminophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon in 150 ml Wasser, das 15 ml konzentrierte Salzsäure enthält, wird auf 5°C abgekühlt und mit einer kalten Lösung von 1,4 g Natriumnitrit in 10 ml Wasser in mehreren Anteilen versetzt. Diese Lösung wird mit Natriumcarbonat neutralisiert und unter Rühren zu einer kalten Lösung von 2,24 g Cuprocyanid und 4,0 g Kaliumcyanid in 100 ml Wasser gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt, worauf der orangefarbene kristalline Niederschlag abfiltriert wird; F.= 245 bis 255°C (Zers.).

209816/1786

B e i s p i e l 3

Herstellung von 6-(m-Cyanphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Eine Lösung von 3,8 g 6-(m-Aminophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon in 9 ml konzentrierter Salzsäure und 100 ml Wasser wird auf 0 bis 3°C abgekühlt. Dann wird eine kalte Lösung von 1,4 g Natriumnitrit in 10 ml Wasser zugegeben und der pH-Wert wird sorgfältig auf 5,5 eingestellt. Diese Lösung wird langsam unter kräftigem Rühren zu einer kalten Lösung von 2,23 g Cuprocyanid und 4,0 g Kaliumcyanid in 20 ml Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden bei Zimmertemperatur und dann 30 Minuten bei 50°C gerührt. Der orangefarbene kristalline Feststoff wird abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert; F.= 187,5 bis 188,5°C.

B e i s p i e l 4

Herstellung von 6-(p-Carboxamidophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Eine Mischung aus 1,5 g 6-(p-Cyanphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 1,0 ml 5n Natriumhydroxid, 3,0 ml 30-prozentigem Wasserstoffperoxid und 25 ml Äthanol wird 3,0 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Der gebildete kristalline Feststoff wird abfiltriert und an Äthanol umkristallisiert; F.= 235 bis 288°C.



B e i s p i e l 5

Herstellung von 6-(p-Morpholinophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazonin

1,3 g 3-(p-Morpholinobenzoyl)-propionsäure, 0,2 ml Hydrazin und 5 ml Äthanol werden 3 Stunden zum Sieden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt und die gebildeten Kristalle werden aus Äthanol/Wasser umkristallisiert; F.= 220 bis 221,5°C.

B e i s p i e l 6

Herstellung von 6-(p-Cyanphenyl)-4-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

1,3 g 6-(p-Aminophenyl)-4-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon werden in 33 ml Wasser und 2,6 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Die Lösung wird auf 3°C abgekühlt und unter Rühren langsam mit einer Lösung von 0,47 g Natriumnitrit in 5 ml Wasser versetzt. Die Lösung wird immer noch bei 3°C sorgfältig mit Natriumbicarbonat auf einen pH-Wert von 5 eingestellt und dann langsam unter kräftigem Rühren zu einer Lösung von 0,74 g Cuprocyanid und 1,3 g Kaliumcyanid in 20 ml Wasser gegeben. Nach Rühren bei Zimmertemperatur über Nacht wird der Niederschlag abfiltriert und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert; F.= 191,0 bis 193,5°C.

B e i s p i e l 7

Herstellung von 3-(p-Acetamidobenzoyl)-crotonsäure

135 g Acetanilid werden unter mechanischem Rühren zu einer kalten Suspension von 490 g Aluminiumchlorid in 650 ml Schwefelkohlenstoff gegeben. Nach Abklingen der exothermen Reaktion werden 112 g Citraconsäureanhydrid zugesetzt. Die Mischung wird unter Rühren zum Sieden unter Rückfluß erhitzt bis sie erstarrt und dann 5 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Der Schwefelkohlenstoff wird abgegossen und die Komplexverbindung wird mit Hilfe von Eis und konzentrierter Salzsäure zersetzt. Die wässrige Schicht und der Feststoff werden mit Benzol und anschließend mit wässrigem Bicarbonat extrahiert. Die Bicarbonatlösung wird auf pH 2 angesäuert, wodurch eine braune gummiartige Substanz ausfällt, die mit Äthylacetat extrahiert wird. Der Extrakt wird zur Trockne eingedampft und der hinterbleibende Feststoff wird aus Aceton/Wasser umkristallisiert. Man erhält weiße Kristalle vom F.= 132 bis 134°C.

B e i s p i e l 8

Herstellung von 3-(p-Acetamidobenzoyl)-buttersäure

Eine Lösung von 3-(p-Acetamidobenzoyl)-crotonsäure in 3 ml Eisessig und 45 ml Wasser wird mit 3 g Zinkstaub 30 Minuten auf einem Dampfbad erwärmt. Nach Abfiltrieren des Zinks wird das Filtrat mit konzentrierter Salzsäure versetzt, wodurch das Produkt ausfällt, das nach Umkristallisieren aus Äthanol weiße Kristalle vom F.= 147 bis 149°C liefert.

B e i s p i e l 9

Herstellung von 6-(p-Acetamidophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-  
-3(2H)-pyridazinon

Zu einer Lösung von 14,6 g 3-(p-Acetamidobenzoyl)buttersäure in 40 ml Äthanol werden 2 ml Hydrazin gegeben. Die Lösung wird 2 Stunden zum Sieden unter Rückfluß erhitzt und abgekühlt. Es bilden sich weiße Kristalle, die abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert werden; F.= 234 bis 236°C.

B e i s p i e l 10

Herstellung von 6-(p-Aminophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-  
-3(2H)-pyridazinon

Eine Lösung von 2,5 g 6-(p-Acetamidophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon in 25 ml wässrigem Natriumhydroxid und 25 ml Methanol wird mehrere Stunden zum Sieden unter Rückfluß erhitzt. Das Methanol wird verdampft und die Lösung wird mit Wasser verdünnt und über Nacht bei 4°C gehalten. Es bilden sich weiße Kristalle, die abfiltriert werden; F.= 195 bis 197°C.

B e i s p i e l 11

Herstellung von 6-(p-Acetamidophenyl)-2,5-dimethyl-4,5-  
-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Eine Lösung von 1,0 g 6-(p-Acetamidobenzoyl)buttersäure und 0,2 ml Methylhydrazin in 5 ml Äthanol wird 1,5 Stunden zum Sieden unter Rückfluß erhitzt und abgekühlt. Die gebildeten Kristalle werden abfiltriert und aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Man erhält weiße Kristalle vom F.= 145 bis 147°C.

209816/1786

B e i s p i e l 12

Herstellung von 6-(p-Aminophenyl)-2,5-dimethyl-4,5-dihydro-  
-3(2H)-pyridazinon

Die in Beispiel 10 beschriebene Arbeitsweise wird wiederholt, wobei eine äquimolare Menge 6-(p-Acetamidophenyl)-2,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon anstelle von 6-(p-Acetamidophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon verwendet wird. Auf diese Weise wird 6-(p-Aminophenyl)-2,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon in gleich guter Ausbeute erhalten.

B e i s p i e l 13

Herstellung von 6-(m-Nitrophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-  
-3(2H)-pyridazinon

4.5g 3-Benzoylbuttersäure [Lutz et al., J.A.C.S. 75, 5049 (1953)] wird in 20 ml konzentrierter Salpetersäure gelöst, abgekühlt und unter Rühren während 30 Minuten mit 20 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Dann wird die Mischung 1,5 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und anschließend auf Eis gegossen. Die gebildete gummiartige Substanz wird mit Chloroform extrahiert, das mit gesättigter Salzlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet wird. Durch Verdampfen des Chloroforms erhält man ein bernsteinfarbenes Öl, das nicht kristallisiert.

Dieses Öl wird 1 Stunde in 20 ml Äthanol, das 1,0 ml Hydrazinhydrat enthält, zum Sieden unter Rückfluß erhitzt, mit Kohle (Norit, eingetragenes Warenzeichen) behandelt und filtriert. Aus dem Filtrat fallen Kristalle von

2150436

6-(m-Nitrophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon; F.= 189 bis 192°C aus. Das Produkt wird aus Äthanol umkristallisiert und ergibt hellgelbe Kristalle vom F. = 191 bis 194°C.

#### B e i s p i e l 14

##### Herstellung von 6-(m-Aminophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Eine Mischung aus 1,2 g 6-(m-Nitrophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 0,25 g 10 % Palladium auf Kohle, 20 ml Äthanol und 10 ml Cyclohexen wird 18 Stunden zum Sieden unter Rückfluß erhitzt, filtriert und eingedampft. Man erhält ein Öl, das kristallisiert. Durch Umkristallisieren aus Äthylacetat/Hexan und anschließend aus Äthanol erhält man 6-(m-Aminophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon vom F. = 143 bis 145°C.

#### B e i s p i e l 15

##### Herstellung von 6-(m-Formamidophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Eine Mischung von 10 g 6-(m-Aminophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon in 100 ml Toluol, das 10 ml Ameisensäure enthält, wird 1 Stunde zum Sieden unter Rückfluß erhitzt, wobei gleichzeitig Wasser azeotrop mit Hilfe einer Dean-Stark-Falle entfernt wird. Durch Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 6-(m-Formamidophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

209816/1786

2150436

B e i s p i e l 16

Herstellung von 6-(m-Acetamidophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-  
-3(2H)-pyridazinon

Eine Mischung aus 0,25 g 6-(m-Aminophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon in 1,0 ml Essigsäureanhydrid wird 5 Minuten auf einem Dampfbad erwärmt. Nach Abkühlen und Filtrieren wird das 6-(m-Acetamido)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon in Form weißer Kristalle vom F. = 216 bis 219°C erhalten.

B e i s p i e l 17

Herstellung von 6-(m-Propionamidophenyl)-5-methyl-4,5-  
-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Es wird die in Beispiel 16 beschriebene Arbeitsweise angewandt mit der Ausnahme, daß anstelle von Essigsäureanhydrid Propionsäureanhydrid verwendet wird. Man erhält 6-(m-Propionamidophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

B e i s p i e l 18

Herstellung von 6- $\underline{m}$ -(n-Butyramido)-phenyl/-5-methyl-4,5-  
-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Die in Beispiel 16 beschriebene Arbeitsweise wird wiederholt mit der Ausnahme, daß anstelle von Essigsäureanhydrid

209816/1786

2150436

eine äquimolare Menge n-Buttersäureanhydrid verwendet wird. Man erhält 6-m-(n-Butyramido)phenyl/-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

#### B e i s p i e l 19

#### Herstellung von 6-m-(Iso-butyramido)-phenyl/-5-methyl-4,5- -dihydro-3(2H)-pyridazinon

Es wird wiederum nach Beispiel 16 gearbeitet mit der Ausnahme, daß anstelle von Essigsäureanhydrid eine äquimolare Menge Isobuttersäureanhydrid verwendet wird. Auf diese Weise wird 6-m-(Iso-butyramido)-phenyl/-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon in gleich guter Ausbeute erhalten.

#### B e i s p i e l 20

#### Hypotensive Wirkung der in 6-Stellung einen substituierten Phenylrest tragenden 5-Methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone der Formel III bei normotensiven Ratten

Es wurde die gleiche Versuchsanordnung angewandt, die oben in Verbindung mit Tabelle I ausführlich beschrieben wurde. Die dabei ermittelten Wirkungen beispielhafter in 6-Stellung einen substituierten Phenylrest tragender 5-Methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone gemäß der Erfindung auf den mittleren Blutdruck (MBP) 4 Stunden nach Verabreichung an eine Reihe von Ratten sind in der folgenden Tabelle III zusammengefaßt. Unter den Versuchsbedingungen zeigen die in 6-Stellung einen substituierten Phenylrest tragenden 5-Methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone, gemäß der Erfindung hypotensive Wirkung.

209816/1786

2150436

T a b e l l e    I I I

<u>Verbindung</u>	<u>orale Dosis mg/kg Kör- gewicht</u>	<u>Anzahl der Ratten</u>	<u>MBP mm Hg</u>
Kontrollen		50	127 <sup>+</sup> 7
6- (m-Nitrophenyl)-5- methyl-4,5-dihydro- 3(2H)-pyridazinon	100	3	79
6- (m-Aminophenyl)-5- methyl-4,5-dihydro- 3(2H)-pyridazinon	100	2	86
6- (m-Acetamidophenyl)- 5-methyl-4,5-dihydro- 3(2H)-pyridazinon	100	2	82

B e i s p i e l    21

Herstellung einer Zubereitung für Tabletten

<u>Bestandteil</u>	<u>pro Tablette (g)</u>	<u>für 10 000 Tabletten (g)</u>
Wirkstoff: 6- (m-Nitrophenyl)- 5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)- pyridazinon	0,0500	500
Lactose	0,0800	800
Maisstärke (zum Vermischen)	0,0050	150
Maisstärke (zum Verpasten)	0,0100 0,1150	100 1,550
Magnesiumstearat (1%)	0,0013 0,1563	12,5 1,562,5

209816/1786



2150436

Der Wirkstoff, die Lactose und die Maisstärke zum Vermischen werden miteinander vermischt. Die Maisstärke zum Verpasten wird in 800 ml Wasser suspendiert und unter Rühren erwärmt, wobei sich eine Paste bildet, die dann zum Granulieren der Pulvermischung verwendet wird. Falls erforderlich, wird weiteres Wasser zugesetzt. Das feuchte Granulat wird dann durch ein Handsieb mit lichten Maschenweiten von 2,38 mm (ASTM-Sieb Nr. 8) gesiebt und bei 49°C (120°F) getrocknet. Das trockene Granulat wird dann durch ein Sieb mit lichten Maschenweiten von 1,19 mm (ASTM-Sieb Nr. 16) geführt. Die Mischung wird mit 1 % Magnesiumstearat als Gleitmittel versetzt und auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten verpreßt.

#### B e i s p i e l 22

##### Herstellung eines oral verabreichbaren Sirups

<u>Bestandteil</u>	<u>Menge</u>
Wirkstoff: 6-(m-Acetamidophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon	1000 mg
Sorbitlösung (70 % N.F.)	40 ml
Natriumbenzoat	150 mg
Sucaryl	90 mg
Saccharin	10 mg
roter Farbstoff (F.D. & C. Nr. 2)	10 mg
Kirscharoma	50 mg
destilliertes Wasser, q.s.ad	100 ml

209816/1786

2150436

Die Sorbitlösung wird mit 40 ml destilliertem Wasser versetzt und der Wirkstoff wird darin suspendiert. Dann werden Sucaryl, Saccharin, Natriumbenzoat, Aroma- und Farbstoff zugegeben und gelöst. Das Volumen wird mit destilliertem Wasser auf 100 ml eingestellt.

Selbstverständlich können anstelle der oben angegebenen Bestandteile andere Bestandteile eingesetzt werden, beispielsweise ein Suspendiermittel, wie Bentonitmagma, Traganth, Carboxymethylcellulose oder Methylcellulose. Phosphate, Citrate oder Tartrate können als Puffer zugesetzt werden. Als Konservierungsmittel kommen die Parabene, Sorbinsäure und dergleichen in Betracht. Andere Aroma- und Farbstoffe können anstelle der genannten verwendet werden.

#### B e i s p i e l    23

#### Herstellung einer Zubereitung für die parenterale Verabreichung

In einer Lösung aus 119 ml Propylenglycol und 30 ml destilliertem Wasser werden unter Rühren 8,5 g 6-(m-Aminophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon gelöst. Nach vollständiger Auflösung wird eine Lösung von 850 mg Natriumformaldehyd-Sulfoxylat in 3,0 ml destilliertem Wasser zugegeben. Der pH-Wert dieser Lösung wird mit Äthanolamin auf 7,0 eingestellt und das Volumen wird mit destilliertem Wasser auf 170 ml gebracht. Die Zubereitung wird durch ein feines Glassinterfilter filtriert. Jeweils 2,0 ml der filtrierten Lösung werden in 5 ml- Ampullen abgefüllt, die unter Stickstoff verschlossen werden.

209816/1786

2150436

B e i s p i e l 24

Herstellung von 6-(p-Chlorphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

67,5 g 3-(p-Chlorbenzoyl)-propionsäure werden in 350 ml Wasser, das 20 g Kaliumhydroxid enthält, gelöst. Nach Zugabe von 20 ml Hydrazinhydrat wird das Gemisch auf einem Dampfbad 2 Stunden erwärmt. Dann werden 20 ml Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch wird weitere 2 Stunden erwärmt. Das gebildete kristalline Produkt wird abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert; F. = 180°C.

B e i s p i e l 25

Herstellung von 6-(3,4-Dichlorphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

75 g 3-(3,4-Dichlorbenzoyl)-propionsäure werden in 350 ml Wasser, das 20 g Kaliumhydroxid enthält, gelöst. Nach Zugabe von 20 ml Hydrazinhydrat wird das Gemisch 2 Stunden auf einem Dampfbad erwärmt. Dann werden 20 ml Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch wird weitere 2 Stunden erwärmt. Das gebildete kristalline Produkt wird abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert; F. = 172 bis 173°C.

B e i s p i e l 26

Herstellung von 6-(2,5-Dichlorphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

2,0 g 3-(2,5-Dichlorbenzoyl)-propionsäure werden in 5 ml Äthanol gelöst und die Lösung wird auf einem Dampfbad erwärmt. Nach Zugabe von 0,3 ml Hydrazinhydrat wird 2 Stunden zum Sieden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem

209816/1786

2150436

Abkühlen erhält man weiße Kristalle, die abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert werden; F. = 174 bis 175°C.

B e i s p i e l 27

Herstellung von 6-(p-Tolyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Eine Lösung von 10 g 3-(p-Toluoyl)-propionsäure in 20 ml Äthanol, die 2,85 g Hydrazinhydrat enthalten, wird 1 Stunde zum Sieden unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das weiße kristalline Produkt gewonnen; F.= 152 bis 155°C.

B e i s p i e l 28

Herstellung von 6-(p-Bromphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Eine Lösung aus 5,0 g 3-(p-Brombenzoyl)-propionsäure in 19 ml 1n NaOH wird auf einem Dampfbad erwärmt. Nach Zugabe von 0,75 ml Hydrazinhydrat wird die Lösung 2 Stunden zum Sieden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und auf einen pH-Wert von 4,0 eingestellt. Die gebildeten weißen Kristalle werden abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert; F. = 165 bis 166°C.

B e i s p i e l 29

Herstellung von 6-(p-Fluorphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Eine Lösung von 9,8 g 3-(p-Fluorbenzoyl)-propionsäure und 1,9 ml Hydrazinhydrat in 50 ml 1n NaOH wird 2 Stunden

209816/1786

2150436

auf einem Dampfbad erwärmt. Die Lösung wird auf Zimmertemperatur abgekühlt und auf einen pH-Wert von 4 eingestellt. Die gebildeten cremfarbenen Kristalle werden abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert; F. = 190,5 bis 192,5°C.

#### B e i s p i e l 30

##### Herstellung von 6-(2,4-Dichlorphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Eine Lösung von 10,0 g 3-(2,4-Dichlorbenzoyl)-propionsäure, 1,5 ml Hydrazinhydrat und 15 ml Äthanol wird 1 1/2 Stunden zum Sieden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen bilden sich weißliche Kristalle, die abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert werden; F. = 168,5 bis 169,5°C.

#### B e i s p i e l 31

##### Herstellung von 6-(p-Jodphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Eine Lösung von 3,0 g 3-(p-Jodbenzoyl)-propionsäure, 0,4 ml Hydrazinhydrat und 30 ml Äthanol werden 2 1/2 Stunden zum Sieden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und filtriert. Die gebildeten weißen Kristalle werden aus Äthanol/Wasser umkristallisiert; F. = 199,0 bis 199,5°C.

#### B e i s p i e l 32

##### Herstellung von 6-(p-Chlorphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Eine Lösung von 1,0 g 3-(p-Chlorbenzoyl)buttersäure, 0,3 ml Hydrazinhydrat und 7 ml Äthanol wird 2 1/2 Stunden

209816/1786

2150436

zum Sieden unter Rückfluß erhitzt und dann abgekühlt.  
Die gebildeten weißen Kristalle werden abfiltriert und  
aus Äthanol umkristallisiert; F. = 203,5 bis 204,5°C.

### B e i s p i e l    33

#### Hypotensive Wirkung von in 6-Stellung einen substituierten Phenylrest tragenden 4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinonen der Formel IV bei normotensiven Ratten

Die Prüfung der in der Tabelle IV angegebenen Verbindungen erfolgte in der gleichen Versuchsanordnung, die oben in Verbindung mit Tabelle I eingehend beschrieben wurde. Die bei dieser Prüfung ermittelten Wirkungen auf den mittleren Blutdruck (MBP) 4 Stunden nach Verabreichung der geprüften Verbindungen der Formel IV an eine Reihe von Ratten sind in Tabelle IV zusammengestellt. Unter den Versuchsbedingungen zeigen die in 6-Stellung einen substituierten Phenylrest tragenden 4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinone der Formel IV hypotensive Wirkung.

209816/1786

2150436

T a b e l l e    I V

<u>Verbindung</u>	<u>orale Dosis mg/kg Körpergewicht</u>	<u>Anzahl der Ratten</u>	<u>MBP mm Hg</u>
Kontrollen		50	121 $\pm$ 7
6-(p-Chlorphenyl)- 4,5-dihydro-3(2H)- pyridazinon	100	4	97 $\pm$ 10
6-(3,4-Dichlor-phenyl)- 4,5-dihydro-3(2H)-py- ridazinon	100	1	96
6-(2,5-Dichlorphenyl)- 4,5-dihydro-3(2H)- pyridazinon	100	5	100 $\pm$ 13
6-(p-Tolyl)-4,5-dihydro- -3(2H)-pyridazinon	100	3	95 $\pm$ 13
6-(p-Bromphenyl)-4,5- -dihydro-3(2H)-pyri- dazinon	100	2	85 $\pm$ 4
6-(p-Fluorphenyl)-4,5- -dihydro-3(2H)-pyri- dazinon	100	8	93 $\pm$ 12
6-(2,4-Dichlorphenyl)- -4,5-dihydro-3(2H)-pyri- dazinon	100	3	99 $\pm$ 2
6-(p-Jodphenyl)-4,5- dihydro-3(2H)-pyri- dazinon	100	5	89 $\pm$ 12
6-(p-Chlorphenyl)-5- -methyl-4,5-dihydro-3(2H)- -pyridazinon	100	2	85 $\pm$ 0

209816/1786

B e i s p i e l 34

2150436

Herstellung einer Zubereitung für Tabletten

<u>Bestandteil</u>	<u>pro Tablette (g)</u>	<u>für 10 000 Tabletten (g)</u>
Wirkstoff: 6-(p-Chlor-phenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon	0,0500	500
Lactose	0,0800	800
Maisstärke (zum Mischen)	0,0150	150
Maisstärke (für Paste)	<u>0,0100</u>	<u>100</u>
	0,1550	1550
Magnesiumstearat (1%)	<u>0,0013</u>	<u>12,5</u>
	0,1563	1562,5

Die Verarbeitung der vorstehend genannten Bestandteile zu Tabletten erfolgt nach der in Beispiel 21 beschriebenen Arbeitsweise.

B e i s p i e l 35

Herstellung eines oral verabreichbaren Syrups

<u>Bestandteil</u>	<u>Menge</u>
Wirkstoff: 6-(3,4-Dichlorphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon	1000 mg
Sorbitlösung (70 % N. F. )	40 ml
Natriumbenzoat	150 mg
Sucaryl	90 mg
Saccharin	10 mg
roter Farbstoff (F.D. & C. No. 2)	10 mg
Kirscharoma	50 mg
dest. Wasser, q. s. ad	100 mg

209816/1786



2150436

Die Herstellung des Syrups aus den vorstehend genannten Bestandteilen erfolgt nach der in Beispiel 22 beschriebenen Arbeitsweise. Die in Beispiel 22 gemachten Ausführungen über weitere verwendbare Bestandteile gelten auch hier.

B e i s p i e l 36

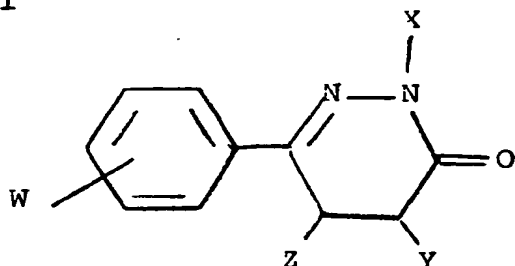
Herstellung einer Zubereitung für die parenterale Verabreichung

Diese Zubereitung wird in der gleichen Weise und mit den gleichen Bestandteilen, die in Beispiel 23 angegeben wurden, hergestellt mit der Ausnahme, daß als Wirkstoff 9,5 g 6-(p-Tolyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon verwendet wird.

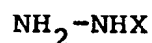
209816/1786

P a t e n t a n s p r ü c h e

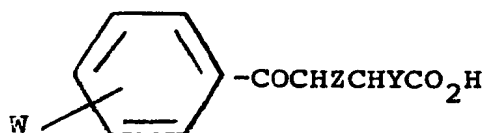
- (1.) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



dadurch gekennzeichnet, daß man ein Hydrazin der Formel



oder ein Hydrat davon mit einer Verbindung der Formel



umsetzt, wobei die in den vorstehenden Formeln verwendeten Symbole folgende Bedeutungen haben:

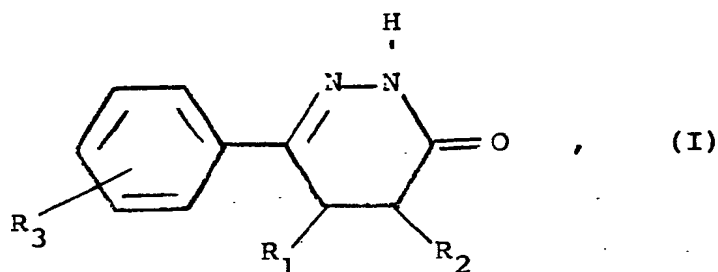
- W eine Cyangruppe, eine Carboxamidogruppe, eine  $\text{p-R}_2\text{NH-}$ gruppe, eine m-Aminogruppe, eine m-Nitrogruppe oder m-niedere Alkanoylaminogruppe;
- $\text{R}_2$  Wasserstoff oder eine niedere Alkanoylgruppe;
- X Wasserstoff oder eine Methylgruppe;
- Y Wasserstoff oder eine Methylgruppe;

2150436

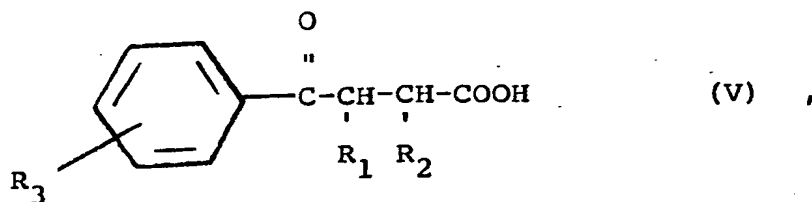
Z Wasserstoff oder eine Methylgruppe;

mit der Maßgabe, daß X Wasserstoff bedeutet, wenn W eine Cyan- oder Carboxamidogruppe ist; daß Y Wasserstoff und Z eine Methylgruppe bedeutet, wenn W eine p-R<sub>2</sub>NH-Gruppe ist und daß X und Y Wasserstoff und Z eine Methylgruppe bedeuten, wenn W eine m-Nitrogruppe, eine m-Aminogruppe oder m-niedere Alkanoylaminogruppe ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel



worin R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine Methylgruppe, R<sub>2</sub> Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R<sub>3</sub> eine Cyan- oder Carboxamidogruppe bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man Hydrazin mit einer Verbindung der Formel

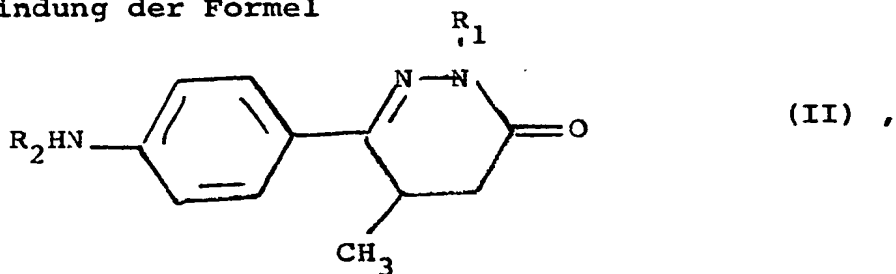


worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt.

209816/1786

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_1$  eine Methylgruppe,  $R_2$  Wasserstoff und  $R_3$  eine 3-Cyano-Gruppe bedeutet.

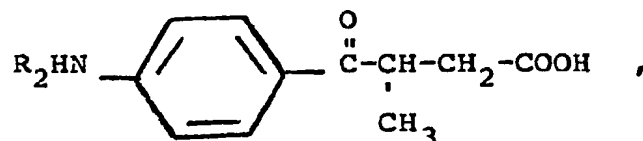
4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel



worin  $R_1$  Wasserstoff oder eine Methylgruppe und  $R_2$  Wasserstoff oder eine niedere Alkanoylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Hydrazin der Formel



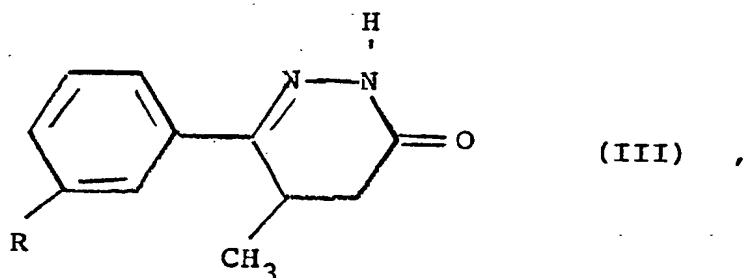
worin  $R_1$  die oben angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel



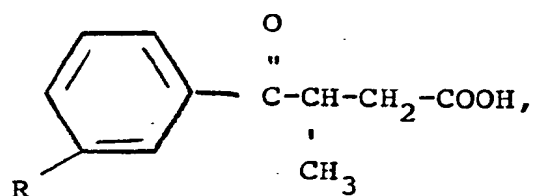
worin  $R_2$  die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt.

2150436

5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel

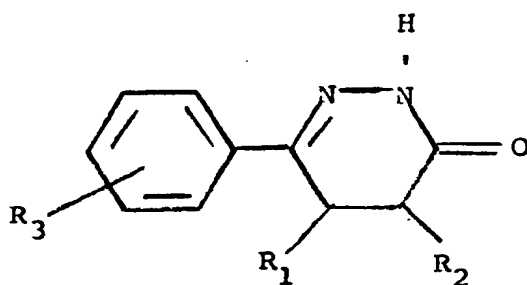


worin R eine Nitro-, Amino- oder niedere Alkanoylamino-  
gruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man Hydra-  
zin,  $\text{NH}_2\text{NH}_2$ , mit einer Verbindung der Formel



worin R die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt.

6. Verfahren zur Herstellung einer Pyridazinonverbin-  
dung nach Anspruch 1, die durch folgende Formel

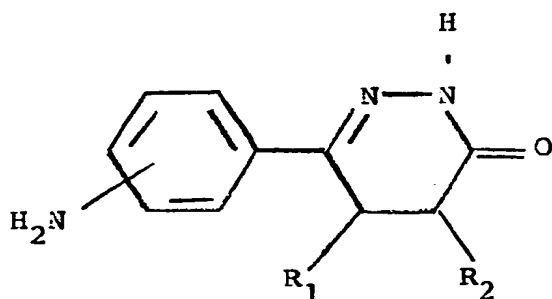


209816/1786

2150436

wiedergegeben werden kann, worin  $R_1$  Wasserstoff oder eine Methylgruppe,  $R_2$  Wasserstoff oder eine Methylgruppe und  $R_3$  eine Cyangruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man

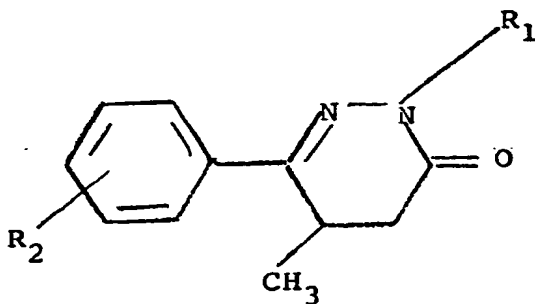
(a) eine Verbindung der Formel



worin  $R_1$  und  $R_2$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Mineralsäure und einem Alkalinitrit oder einem Erdalkalinitrit zu einem Diazoniumsalz; und

(b) das Diazoniumsalz mit Cuprocyanid und einem Alkali- oder Erdalkalicyanid zu der Pyridazinonverbindung umsetzt.

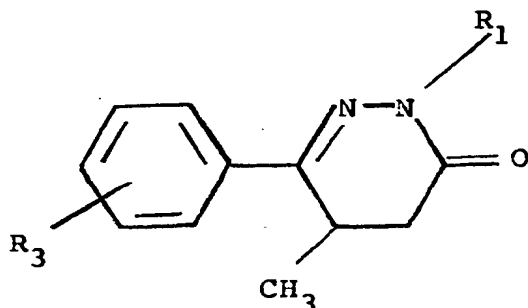
7. Verfahren zur Herstellung einer Pyridazinonverbindung nach Anspruch 1, die durch folgende Formel



209816/1786

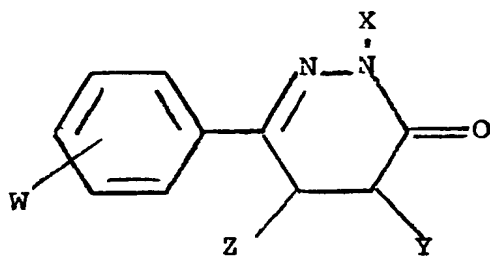
2150436

wiedergegeben werden kann, worin  $R_1$  Wasserstoff oder eine Methylgruppe und  $R_2$  eine 3-Amino- oder 4-Aminogruppe bedeutet, wobei  $R_1$  Wasserstoff bedeutet, wenn  $R_2$  eine Aminogruppe ist, dadurch gekennzeichnet, daß man das entsprechende Pyridazinon der Formel



worin  $R_1$  die oben angegebene Bedeutung hat und  $R_3$  eine 3-Nitro- oder 4-Nitrogruppe bedeutet, wobei  $R_1$  Wasserstoff bedeutet, wenn  $R_3$  eine 3-Nitrogruppe ist, mit Wasserstoff oder Cyclohexen in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators reduziert.

#### 8. Verbindungen der allgemeinen Formel



worin die einzelnen Symbole folgende Bedeutungen haben:

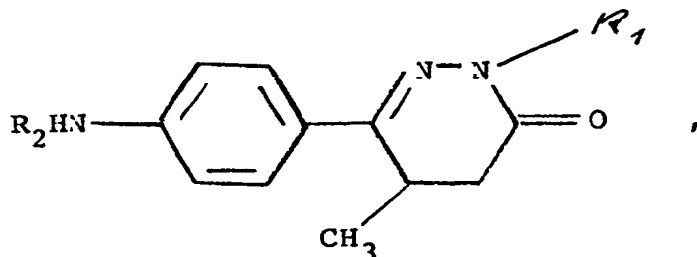
W eine Cyan-, Carboxamido-,  $p$ - $R_2$ NH-,  $m$ -Nitro-,  $m$ -Amino- oder  $m$ -niedere Alkanoylaminogruppe;

209816/1786

2150436

- $R_2$                       Wasserstoff oder eine niedere Alkanoylgruppe;
- X, Y und Z,            die untereinander gleich oder voneinander verschieden sein können, Wasserstoff oder Methylgruppen, wobei X Wasserstoff bedeutet, wenn W eine Cyan- oder Carboxamidogruppe ist, Y Wasserstoff und Z eine Methylgruppe bedeutet, wenn W eine p- $R_2$ NH-Gruppe ist und X und Y Wasserstoff und Z eine Methylgruppe bedeutet, wenn W eine m-Nitro-, m-Amino- oder m-niedere Alkanoylaminogruppe ist.

9.      Pyridazinonverbindungen nach Anspruch 8, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



worin  $R_1$  Wasserstoff oder eine Methylgruppe und  $R_2$  Wasserstoff oder eine niedere Alkanoylgruppe bedeuten; insbesondere 6-(p-Aminophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon; 6-(p-Aminophenyl)-2,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon; 6-(p-Acetamidophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon; 6-(p-Acetamidophenyl)-2,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon; 6-(p-Propionamidophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon; 6-(p-Propionamidophenyl)-2,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon; 6-(p-Formamidophenyl)-2,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon; 6-(p-n-Butyramidophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon und 6-(p-Iso-butyramidophenyl)-2,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

209816/1786



2150436

10. Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß in der angegebenen allgemeinen Formel W eine Cyangruppe bedeutet.

11. Verbindung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel Z und Y Wasserstoff und W eine para-Cyangruppe bedeutet.

12. Verbindung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel Z und Y Wasserstoff und W eine meta-Cyangruppe bedeutet.

13. Verbindung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel Z eine Methylgruppe, Y Wasserstoff und W eine para-Cyangruppe bedeutet.

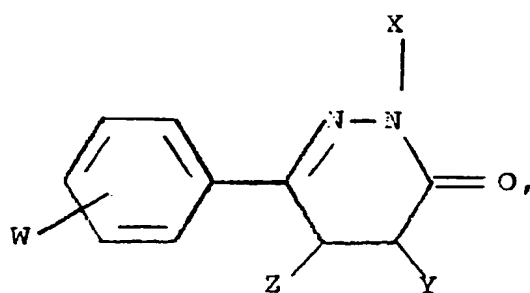
14. Verbindung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel Z und Y Methylgruppen und W eine para-Cyangruppe bedeuten.

15. Verbindung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel Z Wasserstoff, ~~X~~ Y eine Methylgruppe und W eine para-Cyangruppe bedeutet.

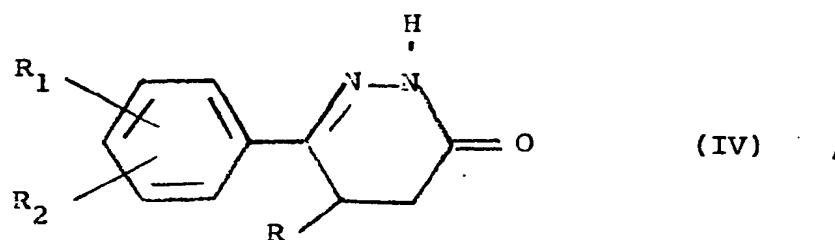
16. Pharmazeutische Zubereitungen mit blutdrucksenkender Wirkung für Säuger, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff eine Verbindung der Formel

209816/1786

2150436



worin W eine Cyan-, Carboxamido-, p-R<sub>2</sub>NH-, m-Amino-, m-Nitro- oder m-niedere Alkanoylaminogruppe; R<sub>2</sub> Wasserstoff oder eine niedere Alkanoylgruppe; X Wasserstoff oder eine Methylgruppe; Y Wasserstoff oder eine Methylgruppe und Z Wasserstoff oder eine Methylgruppe bedeuten, wobei X Wasserstoff bedeutet, wenn W eine Cyan- oder Carboxamidogruppe ist, Y Wasserstoff und Z eine Methylgruppe bedeuten, wenn W eine p-R<sub>2</sub>NH-Gruppe ist und X und Y Wasserstoff und Z eine Methylgruppe bedeuten, wenn W eine m-Nitro-, m-Amino- oder m-niedere Alkanoylaminogruppe ist, oder eine Verbindung der Formel



worin R Wasserstoff oder eine Methylgruppe; R<sub>1</sub> Fluor, Chlor, Brom, Jod oder eine Methylgruppe; R<sub>2</sub> Wasserstoff oder Chlor bedeuten, wobei R<sub>1</sub> Chlor bedeutet, wenn R<sub>2</sub> Chlor ist, und einen Träger für pharmazeutische Zwecke enthält.

209816/1786

2150436

17. Zubereitung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel des Wirkstoffs W eine Cyan- oder Carboxamidogruppe bedeutet und daß sie etwa 10 bis 20 mg des Wirkstoffs je Dosierungseinheit enthält.

18. Zubereitung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel des Wirkstoffs Z und Y Wasserstoff bedeuten und die Cyangruppe p- oder m-ständig ist.

19. Zubereitung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel des Wirkstoffs Z und Y Methylgruppen sind und die Cyangruppe p- oder m-ständig ist.

20. Zubereitung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel des Wirkstoffs W eine p-NHR<sub>2</sub>-Gruppe ist und daß sie etwa 20 bis 250 mg des Wirkstoffs je Dosierungseinheit enthält.

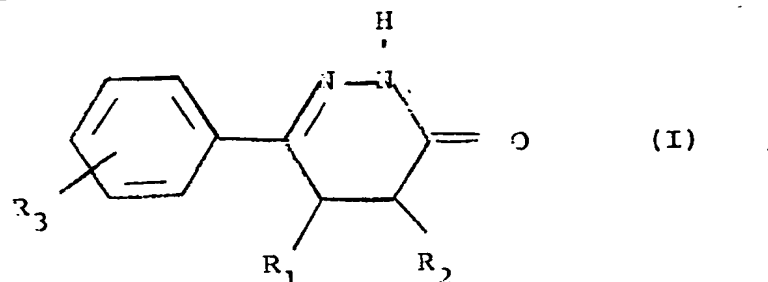
21. Zubereitung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel des Wirkstoffs W eine m-Nitro-, m-Amino- oder m-niedere Alkanoylaminogruppe bedeutet und daß sie etwa 50 mg bis 1,0 g Wirkstoff je Dosierungseinheit enthält.

22. Zubereitung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff eine Verbindung der Formel IV in einer Menge von etwa 70 mg bis 1,0 g je Dosierungseinheit enthält.

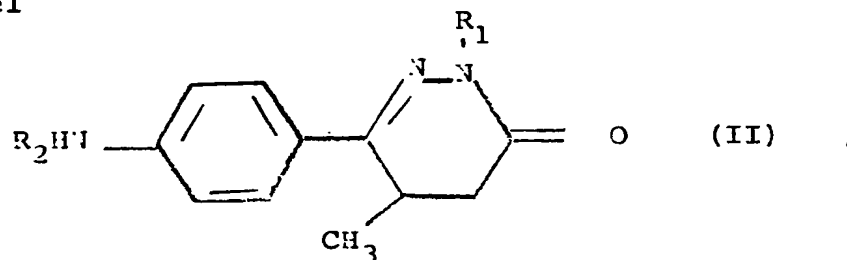
209816/1786

2150436

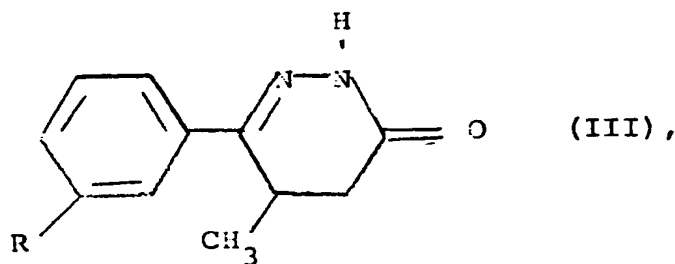
23. Verfahren zur Herstellung einer therapeutischen Zubereitung mit blutdrucksenkender Wirkung für Säuger, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel



worin  $R_1$  Wasserstoff oder eine Methylgruppe,  $R_2$  Wasserstoff oder eine Methylgruppe und  $R_3$  eine Cyan- oder Carboxamidogruppe bedeutet, oder einer Verbindung der Formel



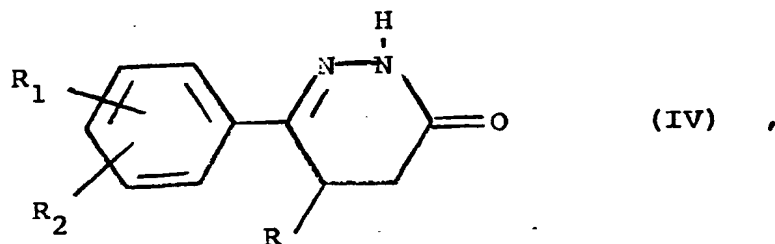
worin  $R_1$  Wasserstoff oder eine Methylgruppe und  $R_2$  Wasserstoff oder eine niedere Alkanoylgruppe bedeutet, oder einer Verbindung der Formel



209816/1786

2150436

worin R eine Nitro-, Amino- oder niedere Alkanoylamino-  
gruppe bedeutet, oder eine Verbindung der Formel



worin R Wasserstoff oder eine Methylgruppe, R<sub>1</sub> Fluor,  
Chlor, Brom, Jod oder eine Methylgruppe, R<sub>2</sub> Wasserstoff  
oder Fluor bedeutet, wobei R<sub>1</sub> Chlor ist, wenn R<sub>2</sub> Chlor  
bedeutet, mit einem Träger für pharmazeutische Zwecke  
vermischt.

209816/1786

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**